

DE10040527

Publication Title:

New 4-tert. butoxycarbonylamino-quinazoline derivatives, useful as intermediates for tyrosine kinase-mediated signal transduction inhibitors

Abstract:

Abstract of DE10040527

6-Substituted 4-(N-(phenyl, benzyl or phenethyl)-N-(tert. butoxycarbonyl)-amino)-quinazoline derivatives (I) are new. Quinazolines of formula (I) and their tautomers, stereoisomers and salts are new. Ra = CH₂Ph, CHMePh or Ph'; Ph' = phenyl substituted by R1-R3; R1, R2 = H, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, CN or CCH; R3 = H, F or Cl; Rb = OH, (1-4C) alkylcarbonyloxy, NH₂ or NO₂; Rc = H, F, Cl, Br, 1-4C alkoxy, 4-6C cycloalkoxy or (3-6C) cycloalkyl-(1-3C) alkoxy; 2-4C alkoxy substituted in the beta --, psi - or delta -position by R4; or 1-(Q)-piperidin-4-yloxy, 1-(Q)-piperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-(Q)-piperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-(Q)-piperidin-4-yl)-propoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuran-ylmethoxy or tetrahydropyranylmethoxy; R4 = OQ, NMe₂, NEt₂, pyrrolidino, piperidino, morpholino or 4-(Q)-piperazino; Q = Me or Et. An Independent claim is included for the preparation of (I). Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 100 40 527 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 D 239/86
C 07 D 405/12
// (C07D 405/12,
239:86)C07D 315:00

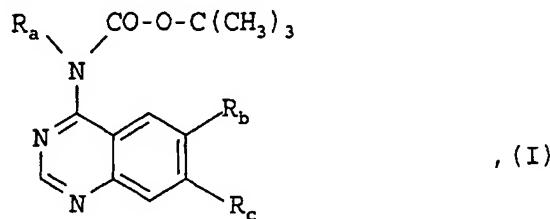
DE 100 40 527 A 1

⑯ Aktenzeichen: 100 40 527.4
⑯ Anmeldetag: 18. 8. 2000
⑯ Offenlegungstag: 28. 2. 2002

⑯ Anmelder:	⑯ Erfinder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218 Ingelheim, DE	Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Chinazoline der allgemeinen Formel

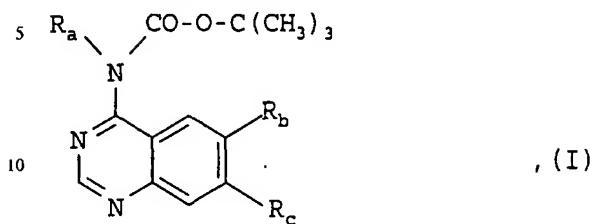


in der
R_a bis R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt, definiert sind, deren Stereoisomere und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Chinazoline stellen insbesondere Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen dar, die insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelten Signaltransduktion aufweisen.

DE 100 40 527 A 1

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Chinazoline der allgemeinen Formel



deren Stereoisomere und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, und deren Verwendung.

[0002] Die neuen Verbindungen stellen insbesondere Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen dar, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion aufweisen.

[0003] Die neuen Chinazoline weisen im Vergleich zu den entsprechenden am Stickstoffatom der RaN-Gruppe unsubstituierten Verbindungen eine bessere Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln auf. Ferner verhindert die tert.Butyloxycarbonylgruppe unerwünschte Nebenreaktionen bei weiteren Umsetzungen. Stellt beispielsweise R_b eine Hydroxygruppe dar, so wird bei deren Alkylierung eine Alkylierung des Stickstoffatoms der RaN-Gruppe vermieden, oder stellt R_b beispielsweise eine Aminogruppe dar, so wird bei deren Acylierung eine Acylierung des Stickstoffatoms der RaN-Gruppe vermieden.

[0004] In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet
25 R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom darstellen,
R_b eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe.

30 R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₆-Cycloalkoxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,
eine in β-, γ- oder δ-Stellung durch R₄ substituierte C₂₋₄-Alkoxygruppe, wobei

R₄ eine Methoxy-, Ethoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Ethylpiperazinogruppe darstellt,
35 eine 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yloxy-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy-, 2-[1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy-, 3-[1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydro-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe.

[0005] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei
40 R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₃ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,
R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,
R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

45 eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Cyclopropyl)-ethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Ethoxy)-ethoxy-, 3-(Ethoxy)-propyloxy-, 2-(Dimethylamino)-ethoxy-, 3-(Dimethylamino)-propyloxy-, 2-(Diethylamino)-ethoxy-, 3-(Diethylamino)-propyloxy-, 2-(Pyrrolidino)-ethoxy-, 3-(Pyrrolidino)-propyloxy-, 2-(Piperidino)-ethoxy-, 3-(Piperidino)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(4-Methylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Methylpiperazino)-propyloxy-, 2-(4-Ethylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Ethylpiperazino)-propyloxy-, 1-Methylpiperidin-4-yloxy-, 1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeuten,
50 deren Stereoisomere und deren Salze.

55 [0006] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Fluorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 3-Cyanphenyl- oder 3-Ethinylenphenylgruppe,
R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,
R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

60 eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 2-(Morpholino)-ethoxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydro-pyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten,
65 deren Stereoisomere und deren Salze.

65 [0007] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl- oder 3-Ethinylenphenylgruppe,
R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,
eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutoxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-, 3-(Morpholino)-propyloxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten,
deren Stereoisomere und deren Salze.

5

[0008] Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

- (1) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin
 - (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 - (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
 - (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
 - (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutoxy-6-nitro-chinazolin
 - (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutoxy-chinazolin
 - (14) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
 - (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 - (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 - (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 - (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 - (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 - (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 - (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 - (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (23) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (26) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (28) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (43) 6-Amino-4-[N-((R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (44) 4-[N-((R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 - (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
 - (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butylloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin
- deren Stereoisomere und deren Salze.

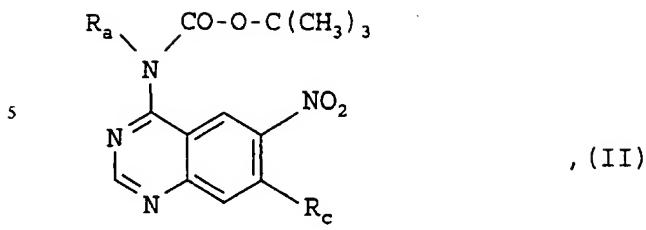
30

[0009] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden literaturbekannten Verfahren herstellen:

60

- Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Aminogruppe darstellt:
Reduktion einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel

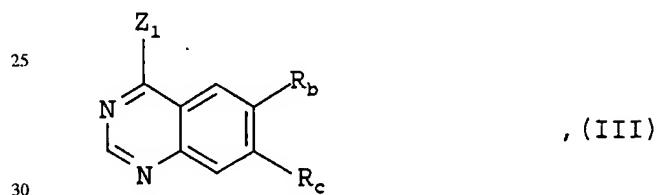
65



10 in der
 R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind.

[0010] Die Reduktion wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, mit Salzen wie Eisen-(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



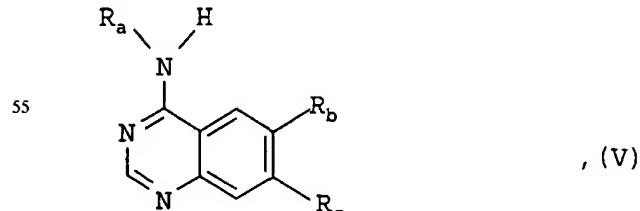
35 in der R_b und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und 21 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe, z. B. eine Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, oder eine Thiocyanatogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a-NH-CO-O-C(CH_3)_3, \quad (IV)$$

40 in der R_a wie eingangs erwähnt definiert ist.

[0011] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydrid; Kalium-tert.butylat, Kaliumtrimethylsilanolat, Lithium-hexamethyldisilazid, Cäsiumcarbonat, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-en, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -60 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt. beispielsweise wird die Reaktion in Analogie zu dem von M. Zanda et al. publizierten Verfahren durchgeführt ('*Journal of Organic Chemistry* 65, (2000) 1757-1761).

50 c. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_n wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

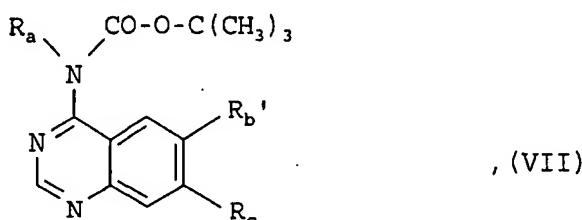
$$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}=\text{CO-Z}_2 \quad (\text{VI})$$

65 in der Z_2 eine Austrittsgruppe wie eine Azido- oder $(\text{CH}_2)_2\text{C}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}$ -Gruppe darstellt.

DE 100 40 527 A 1

[0012] Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin gegebenenfalls unter Zusatz von 4-Dimethylamino-pyridin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt. Die Umsetzung wird jedoch vorzugsweise mit Pyrokohlsäure-di-tert.butylester durchgeführt. 5

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Hydroxygruppe darstellt:
Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel 10



in der
R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe bedeutet. 20

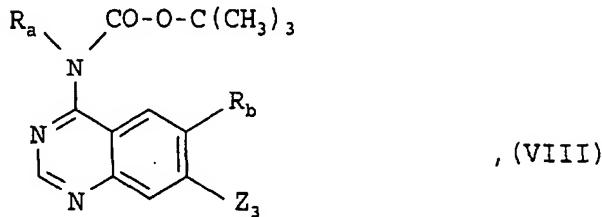
[0013] Vorzugsweise kommt als Schutzrest für die Hydroxygruppe eine Acylgruppe wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pivaloyl- oder Benzoylgruppe in Betracht. 25

[0014] Die Abspaltung des verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Methanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran-/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C. 30

[0015] Die Abspaltung des Schutzrestes kann jedoch auch mit einer Lösung von Ammoniak in Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart eines Alkalicarbonats wie Natrium- oder Kaliumcarbonat in einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol durchgeführt werden. 35

[0016] c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine der eingangs erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 35



in der
R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₃ eine Austrittsgruppe wie ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel 45

H-R_c, (IX) 50

in der
R_c eine der für R_c eingangs erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt. 55

[0017] Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Ethylenglycoldimethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer metallorganischen Base wie Kalium-tert.butylat, Kaliumtrimethylsilanolat, Lithium-hexamethydisilazid oder Kaliumisoamylat oder in Gegenwart von Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -60 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 60°C, durchgeführt. 60

[0018] Die Reaktion kann auch mit einem entsprechenden Alkali- oder Erdalkalialkoholat durchgeführt werden. So wird beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Methoxygruppe darstellt, bevorzugt durch Umsetzung mit Natriummethanolat oder Methanol/Kalium-tert.butylat hergestellt. 65

[0019] Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. 65

[0020] Wie bereits eingangs erwähnt stellen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen dar, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Si-

gnaltransduktion aufweisen.

[0021] Das nachfolgende Beispiel sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Beispiel 1

5

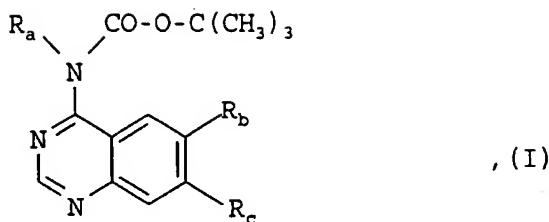
4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin

- [0022] 4-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-6-nitro-chinazolin wird in Tetrahydrofuran mit 2 Äquivalenten Pyrokohlen-säure-di-tert.butylester, 5 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin und einer katalytischen Menge 4-Dimethylamino-pyridin bei Raumtemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.
- [0023] Analog Beispiel 1 und anderen literaturbekannten Verfahren werden folgende Verbindungen erhalten:
- (2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin
 - (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 - (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
 - (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
 - (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutoxy-6-nitro-chinazolin
 - (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutoxy-chinazolin
 - (14) 4-[N-(3 - Chlor 4 - f luor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
 - (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 - (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 - (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 - (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 - (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 - (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 - (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 - (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (23) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (26) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (28) 6-Amino-4-[N-(3-brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 - (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 - (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 - (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 - (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 - (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 - (43) 6-Amino-4-[N-(R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 - (44) 4-[N-(R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 - (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
 - (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin

Patentansprüche

65

1. Chinazoline der allgemeinen Formel



10

in der

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Cyan- oder Ethinylgruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom darstellen,

15

R_b eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₆-Cycloalkoxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

eine in β-, γ- oder δ-Stellung durch R₄ substituierte C₂₋₄-Alkoxygruppe, wobei

R₄ eine Methoxy-, Ethoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpi-

perazino- oder 4-Ethylpiperazinogruppe darstellt,

eine 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yloxy-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy-, 2-[1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy-, 3-[1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydropuranylmethoxy- oder Tetrahydropuranylmethoxygruppe bedeuten,

deren Stereoisomere und deren Salze.

25

2. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und

R₃ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

30

R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2-(Cyclopropyl)-ethoxy-, 2-(Methoxy)-ethoxy-, 3-(Methoxy)-propyloxy-2(Ethoxy)-ethoxy-, 3(Ethoxy)-propyloxy-, 2(Dimethylamino)-ethoxy-, 3(Dimethylamino)-propyloxy-, 2(Diethylamino)-ethoxy-, 3(Diethylamino)-propyloxy-, 2(Pyrrolidino)-ethoxy-, 3(Pyrrolidino)-propyloxy-, 2(Piperidino)-ethoxy-, 3(Piperidino)-propyloxy-, 2(Morpholino)-ethoxy-, 3(Morpholino)-propyloxy-, 2-(4-Methylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Methylpiperazino)-propyloxy-, 2-(4-Ethylpiperazino)-ethoxy-, 3-(4-Ethylpiperazino)-propyloxy-, 1-Methylpiperidin-4-yloxy-, 1-Methylpiperidin-4-ylmethoxy-, 2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydropuranylmethoxy- oder Tetrahydropuranylmethoxygruppe bedeuten,

40

deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Fluorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl-, 3-Cyanphenyl- oder 3-Ethinylnaphenylgruppe,

45

R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclohexylmethoxy-, 2(Methoxy)-ethoxy-, 3(Methoxy)-propyloxy-, 2(Morpholino)-ethoxy-, 3(Morpholino)-propyloxy-, 2(1-Methylpiperidin-4-yl)-ethoxy-, 3(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydropuranylmethoxygruppe bedeuten,

50

deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Chinazoline der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 3-Methylphenyl- oder 3-Ethynylphenylgruppe,

55

R_b eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino- oder Nitrogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, 2(Methoxy)-ethoxy-, 3(Methoxy)-propyloxy-, 3(Morpholino)-propyloxy-, 3(1-Methylpiperidin-4-yl)-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydropuranylmethoxygruppe bedeuten,

60

deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butoxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin

65

(2) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butoxycarbonyl)-amino]-chinazolin

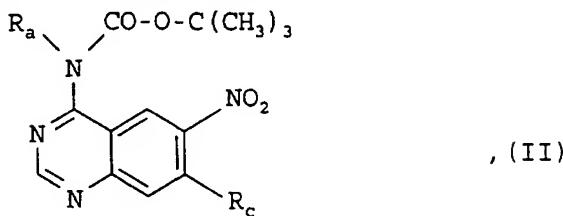
(3) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butoxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin

(4) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butoxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin

(5) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butoxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin

DE 100 40 527 A 1

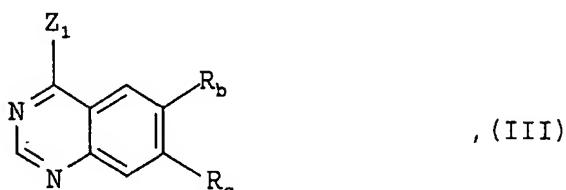
- (6) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin
 (7) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 (8) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (9) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (10) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin
 (11) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
 (12) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyl-6-nitro-chinazolin
 (13) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyl-6-nitro-chinazolin
 (14) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin
 (15) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 (16) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 (17) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-chinazolin
 (18) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 (19) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-chinazolin
 (20) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 (21) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydro-furan-2-yl)methoxy]-chinazolin
 (22) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 (23) 6-Amino-4-[N-(3-bromo-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (24) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 (25) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (26) 6-Amino-4-[N-(3-bromo-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (27) 4-[N-(3-Brom-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (28) 6-Amino-4-[N-(3-bromo-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (29) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 (30) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (31) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 (32) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (33) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (34) 4-[N-(3-Methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (35) 6-Amino-4-[N-(3-methyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (36) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-chinazolin
 (37) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-chinazolin
 (38) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin
 (39) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-chinazolin
 (40) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (41) 4-[N-(3-Ethynyl-phenyl)-N-tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin
 (42) 6-Amino-4-[N-(3-ethynyl-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
 (43) 6-Amino-4-[N-(R)-1-phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-chinazolin
 (44) 4-[N-(R)-1-Phenyl-ethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
 (45) 6-Amino-4-[N-(3-chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-chinazolin
 (46) 4-[N-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-chinazolin
 deren Stereoisomere und deren Salze.
 6. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 als Zwischenprodukt zur Herstellung einer Verbindung, die eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion aufweist.
 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
 a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Aminogruppe darstellt, eine gegebenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, reduziert wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

10

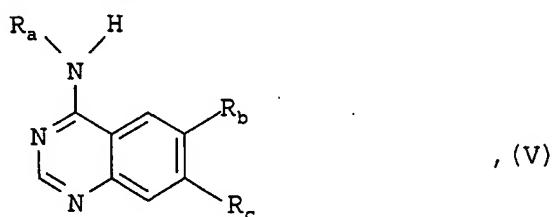
in der

R_b und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und
Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_a-NH-CO-O-C(CH₃)₃, (IV)

15

in der R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder
c. eine Verbindung der allgemeinen Formel



20

25

in der

R_a bis R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

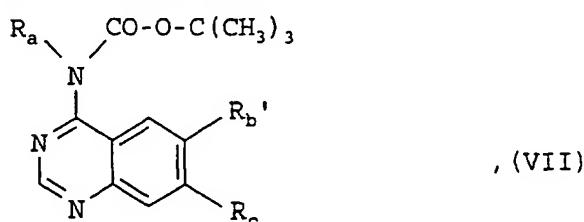
(CH₃)₃C-O-CO-Z₂, (VI)

30

in der

Z₂ eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Hydroxygruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



35

40

45

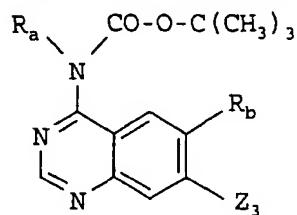
in der

R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

R_b eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe bedeutet, abgespalten wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50



55

60

in der

R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Z₃ eine Austauschgruppe bedeutet, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

65

H-R_c, (IX)

in der

DE 100 40 527 A 1

R_c, eine der für R_c in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten substituierten Oxygruppen darstellt, umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

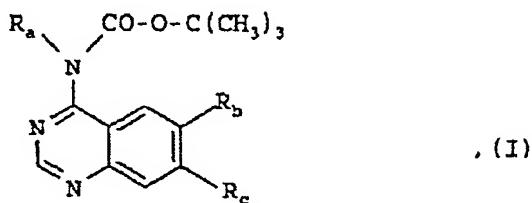
55

60

65

(54) Quinazolines and process for their production

(57) The present invention relates to quinazolines of the general formula

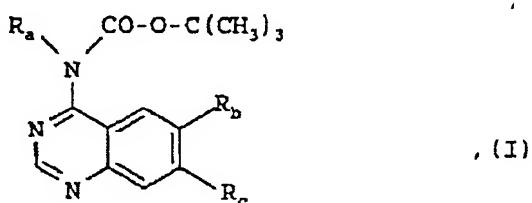


in which

R_a to R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, the stereoisomers thereof and the salts thereof, which exhibit valuable properties. The quinazolines are in particular intermediates for the production of compounds which exhibit in particular an inhibitory action on the signal transduction produced by tyrosine kinases.

Claims

1. Quinazolines of the general formula



in which

R_a denotes a benzyl or 1-phenylethyl group or a phenyl group substituted by the radicals R₁ to R₃, wherein R₁ and R₂, which can be the same or different, represent respectively a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a methyl, trifluoromethyl, methoxy, cyano or ethynyl group and

R₃ represents a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

R_b denotes a hydroxy, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, amino or nitro group,

R_c a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a C₁₋₄-alkoxy, C₄₋₆-cycloalkoxy or C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃ alkoxy group,

a C₂₋₄ alkoxy group substituted in β, γ or δ position by R₄, wherein

R₄ represents a methoxy, ethoxy, dimethylamino, diethylamino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, 4-methylpiperazino or 4-ethylpiperazino group,

a 1-(C₁₋₂-alkyl)-piperidin-4-yloxy, 1-(C₁₋₂-alkyl)-piperidin-4-ylmethoxy, 2-[1-(C₁₋₂-alkyl)-piperidin-4-yl]-ethoxy, 3-[1-(C₁₋₂-alkyl)-piperidin-4-yl]-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuranylmethoxy or tetrahydropyranylmethoxy group,

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

2. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl group or a phenyl group substituted by the radicals R₁ to R₃, wherein

R₁ and R₂, which can be the same or different, represent respectively a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a methyl, trifluoromethyl, cyano or ethynyl group and

R_3 represents a hydrogen or fluorine atom,
 R_b denotes a hydroxy, acetoxy, amino or nitro group,
 R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom, a methoxy, ethoxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy, 2-(cyclopropyl)-ethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy-2-(ethoxy)-ethoxy, 3-(ethoxy)-propyloxy, 2-(dimethylamino)-ethoxy, 3-(dimethylamino)-propyloxy, 2-(diethylamino)-ethoxy, 3-(diethylamino)-propyloxy-2-(pyrrolidino)-ethoxy, 3-(pyrrolidino)-propyloxy, 2-(piperidino)-ethoxy, 3-(piperidino)-propyloxy, 2-(morpholino)-ethoxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 2-(4-methylpiperazino)-ethoxy, 3-(4-methylpiperazino)-propyloxy, 2-(4-ethylpiperazino)-ethoxy, 3-(4-ethylpiperazino)-propyloxy, 1-methylpiperidin-4-yloxy, 1-methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuranylmethoxy or tetrahydropyranylmethoxy group, the stereoisomers thereof and the salts thereof.

3. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-methylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-cyanophenyl or 3-ethinylphenyl group,
 R_b a hydroxy, acetoxy, amino or nitro group,
 R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom, a methoxy, ethoxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy, 2-(morpholino)-ethoxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethoxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy or tetrahydrofuran-2-ylmethoxy group,

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

4. Quinazolines of the general formula I according to claim 1, in which

R_a denotes a 1-phenylethyl, 3-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-methylphenyl or 3-ethinylphenyl group,
 R_b a hydroxy, acetoxy, amino or nitro group,
 R_c a hydrogen, fluorine or chlorine atom, a methoxy, ethoxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, 2-(methoxy)-ethoxy, 3-(methoxy)-propyloxy, 3-(morpholino)-propyloxy, 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy or tetrahydrofuran-2-ylmethoxy group,

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

5. The following compounds of the general formula I according to claim 1 :

- (1) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline
- (2) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (3) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline
- (4) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
- (5) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
- (6) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-quinazoline
- (7) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline
- (8) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline

- (9) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (10) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-nitro-quinazoline
- (11) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-quinazoline
- (12) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-6-nitro-quinazoline
- (13) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline
- (14) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-quinazoline
- (15) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- (16) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-tetrahydrofuran-3-yloxy-quinazoline
- (17) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-tetrahydrofuran-3-yloxy-quinazoline
- (18) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)amino]-6-nitro-7-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazoline
- (19) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazoline
- (20) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- (21) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- (22) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)amino]-6-nitro-quinazoline
- (23) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (24) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline
- (25) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
- (26) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
- (27) 4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
- (28) 6-amino-4-[N-(3-bromophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (29) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline
- (30) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (31) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline
- (32) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
- (33) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
- (34) 4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
- (35) 6-amino-4-[N-(3-methylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
- (36) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-nitro-quinazoline
- (37) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-quinazoline
- (38) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-fluoro-6-nitro-quinazoline

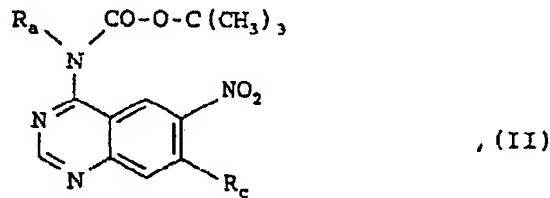
- (39) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-6-nitro-quinazoline
 (40) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
 (41) 4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-nitro-quinazoline
 (42) 6-amino-4-[N-(3-ethinylphenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline
 (43) 6-amino-4-[N-((R)-1-phenylethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-methoxy-quinazoline
 (44) 4-[N-((R)-1-phenylethyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline
 (45) 6-amino-4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-quinazoline
 (46) 4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(tert.butyloxycarbonyl)-amino]-7-ethoxy-6-hydroxy-quinazoline

the stereoisomers thereof and the salts thereof.

6. Use of a compound according to claims 1 to 5 as intermediate for the production of a compound which exhibits an inhibitory action on the signal transduction produced by tyrosine kinases.

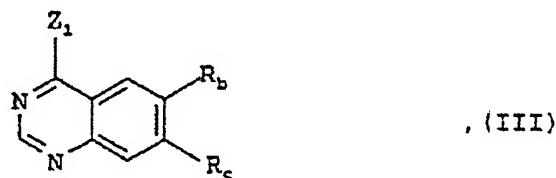
7. Process for the production of a compound of the general formula I according to claims 1 to 5, characterised in that

- a. for the production of a compound of the general formula I in which R_b represents an amino group, a compound optionally produced in the reaction mixture of the general formula



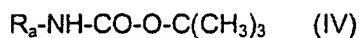
in which

- R_a and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, is reduced or
- b. a compound of the general formula



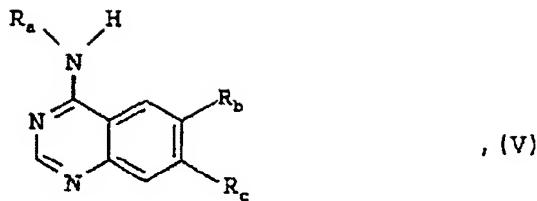
in which

- R_b and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5 and
 Z₁ represents a leaving group, is reacted with a compound of the general formula



in which R_a is defined as mentioned in claims 1 to 5 or

- c. a compound of the general formula



in which

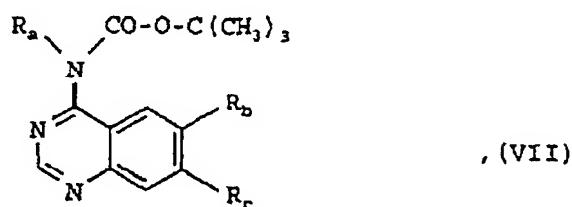
R_a to R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5, is reacted with a compound of the general formula



in which

Z_2 represents a leaving group, or

d. for the production of a compound of the general formula I in which R_b represents a hydroxy group, a protective radical of a compound of the general formula

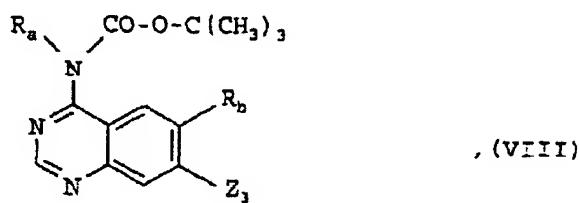


in which

R_a and R_c are defined as mentioned in claims 1 to 5 and

R_b denotes a hydroxy group protected by a protective radical, is split off or

e. for the production of a compound of the general formula I in which R_c represents one of the substituted oxy groups mentioned in claims 1 to 5, a compound of the general formula



in which

R_a and R_b are defined as mentioned in claims 1 to 5 and

Z_3 denotes an exchange group, is reacted with an alcohol of the general formula



in which

R_c' represents one of the substituted oxy groups mentioned in claims 1 to 5 for R_c , and

if required a compound obtained in this way of the general formula I is then converted to its salts.